

### *Литература*

1. Андреева Л.И., Кожемякин В.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. // Лабораторное дело. – 1988. – N.11. – с.41-43.
2. Веремей И.С., Солодков А. П. Восстановление  $\text{NO}_3$  в  $\text{NO}_2$  цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди. // Сборник научных трудов. – Витебск, 1999. – С.274-277.
3. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. Витебск: ВГМУ, 1999. – С. 108–116.
4. Солодков А.П. Эндотелиальные механизмы изменения сосудистого тонуса: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Витебск: ВГМУ, 1998. – 28 с
5. Метод определения активности каталазы. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И. Г., Токарев В.Е.// Лаб. Дело. – 1988., N1. – С. 16-19.
6. Ellman G. Tissue sulfhydryl groups.// *Arh. of Bioch and Bioph.* – 1959. - Vol 82. – P. 70-77
7. Thannhauser T., Koniah V., Scherada H. Sensitive quantative analysis of disulfide bonds in polypeptides and proteins. // *Analyt. biochem.* – 1984. - Vol. 138, N 1. - P. 181-188.
8. Beauchamp C., Fridovich J. Superoxide dismutase: impruved assays and assay applicable acrilamide gels. // *Analyt Biochem.* - Vol.44, N 1.- P.276-287.
9. Ohyashiki T., Mohri T. Increase in the molekular rigidity of the protein conformation in the intestinal brrush-border membranesby lipid peroxidation. // *Biochem. And Biophys. Acta: Biomembranes.* – 1988. – Vol. 939 (M.157), N2 – P. 383-392.
10. Hateman D., Sunde R., Noekstra W. Effect of directory selenium onery-trocyte and liver glutatione peroxidase in the rat. // *Nitriton.* – 1974. – Vol. 104, N 5. – P. 580-587.

## **РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ РЕАКТИВНОСТИ АОРТЫ КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ**

Лукша Л.С.

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Минск*

### *Введение*

Нарушения системы кровообращения при дисфункциях щитовидной железы, в значительной степени, определяют клинику тяжесть и исход этих заболеваний. При гипертиреозе увеличивается сердечный выброс, усиливается сократимость миокарда на фоне падения общего

периферического сопротивления [1] и угнетения сократительных реакций кровеносных сосудов [2], что обуславливает увеличение периферического кровотока. Напротив, при гипотиреозе, зачастую развивается диастолическая гипертензия при увеличении общего периферического сопротивления [1]. В то же время в ряде исследований получены результаты, свидетельствующие об уменьшении общего периферического сопротивления и отсутствии изменений артериального давления в этих условиях [3]. Исходя из разнонаправленности изменений периферического сопротивления сосудов при гипо- и гипертиреозе, а также принимая во внимание важную роль эндотелиальной регуляции тонуса кровеносных сосудов была поставлена цель - изучить роль эндотелия в реализации сократительных и дилататорных реакций изолированной аорты крыс с различным тиреоидным статусом.

#### *Материалы и методы исследования*

Исследования выполнены на изолированных сегментах аорты эу-, гипо- и гипертиреоидных крыс-самок массой  $209,6 \pm 3,5$  г. Гипертиреоз вызывали введением в рацион животных препарата "Эутирокс 100" (тироксин) из расчета 250 мкг/кг веса в течение 3-х недель. При моделировании экспериментального гипотиреоза в рацион животных вводили фармакопейный тиреостатик мерказолил. Животные получали препарат ежедневно из расчета 10 мг/кг веса в течение 3-х недель. Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с использованием наборов опытного производства Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Изучали сократительные и дилататорные реакции изолированных сегментов грудной части аорты с интактным эндотелием и дезэндотелизованных. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением тиопентал-натрия (40 мг/кг). После предварительного сокращения сосудистых сегментов, вызванного норадреналином ( $HA, 10^{-9}$ - $10^{-7}$  моль/л), определяли дилататорные реакции аорты на агонист М-холинорецепторов карбахолин ( $KX, 10^{-7}$ - $10^{-4}$  моль/л). Величину расслабления выражали в процентах от силы сокращения сегментов при действии  $5 \times 10^{-7}$  моль/л НА. Ингибирующее влияние эндотелия на величину сократительных реакций гладкомышечных клеток (ГМК) при действии НА определяли по разнице силы сокращения интактных и дезэндотелизованных сосудистых сегментов, которую выражали в процентах по отношению к силе сокращения дезэндотелизованных препаратов.

#### *Результаты и их обсуждение*

У гипотиреоидных животных сократительные реакции аорты на НА усиливались, а у гипертиреоидных, напротив, снижались. При этом констрикторные реакции дезэндотелизованных препаратов снижались

как у гипер-, так и у гипотиреоидных крыс. При этом у последних снижение сократительных реакций дезэндотелизованных сегментов имело место лишь при низких концентрациях НА.

Эти данные согласуются с литературными. В ряде работ показано, что при гипертиреозе наступает угнетение максимальных сосудистых эффектов селективного агониста  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов фенилэфрина [2]. При гипотиреозе плотность гладкомышечных  $\alpha_1$ -адренорецепторов увеличивается в 1,4 раза при одновременном снижении в 5,7 раза чувствительности аорты к действию селективного  $\alpha_1$ -адреноагониста [4].

Очевидные различия в реактивности изолированных сегментов аорты с эндотелием и без него при действии НА свидетельствуют о важной роли эндотелиоцитов в модификации констрикторных эффектов адреноагонистов при экспериментальной дисфункции щитовидной железы. Ингибирующее влияние эндотелия на констрикторные эффекты НА у гипертиреоидных крыс усиливалось во всем диапазоне концентраций агониста, а у гипотиреоидных особей - снижалось, но лишь при действии высоких концентраций НА. При этом с увеличением концентрации НА в растворе различия в величине ингибирующего влияния эндотелия у эу- и гипертиреоидных животных возрастали. На основании этого можно полагать, что модификация эндотелиальной регуляции сократительных реакций сосудов при гипер- и гипотиреозе обусловлена усилением в меньшей степени  $\alpha_2$ -адренорецептор-стимулируемого и в большей степени спонтанного высвобождения оксида азота (NO).

Полученные данные согласуются с литературными, свидетельствующими, что при гипо- и гипертиреозе, наряду с модификацией сродства к агонистам  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, наблюдается относительная устойчивость механизмов, опосредуемых  $\alpha_2$ -адренорецепторами [5].

Эндотелий-зависимые дилататорные реакции при действии КХ существенно не изменялись у гипотиреоидных животных, но существенно усиливались у гипертиреоидных. Анализ собственных результатов и литературных данных позволяет высказать некоторые предположения по механизмам усиления холинергических эндотелий-зависимых реакций аорты при гипертиреозе. В частности, установлено, что ингибирование синтеза NO полностью устраняет дилататорный эффект агонистов холинергических рецепторов для аорты эутиреоидных крыс, тогда как препараты аорты гипертиреоидных животных в этих условиях реализовали в среднем 20%-ное расслабление от величины сокращения препарата на максимальную концентрацию НА [2]. Именно в пределах этой величины наблюдалось усиление эндотелий-зависимых вазодилататорных реакций аорты при действии КХ на сегменты аорты гипертиреоидных крыс в нашем исследовании. Следовательно, усиление холинергических эндотелиальных влияний при гипертиреозе происходит не

только за счет NO, но и с участием других эндотелиальных медиаторов и прежде всего эндотелиального гиперполяризующего фактора (ЭГФ). Установлено, что ЭГФ гиперполяризует мембрану ГМК активируя  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу и открывая АТФ-чувствительные калиевые каналы. Этот факт имеет важное значение для интерпретации полученных результатов, поскольку известно, что гормоны щитовидной железы повышают эффективность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазного насоса за счет увеличения количества составляющих его единиц. В этой связи, можно предположить, что при гипертиреозе прежде всего увеличивается не количество ЭГФ, а эффективность его действия за счет тироксин-стимулируемого увеличения числа единиц  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазного насоса и, как следствие этого, внутриклеточной концентрации ионов  $\text{K}^+$ , что является необходимым условием реализации вазодилаторного эффекта ЭГФ на уровне ГМК.

Таким образом, при гипотиреозе снижаются чувствительность гладкомышечных  $\alpha$ -адренорецепторов и регуляторные влияния эндотелия на величину функционального ответа при действии вазоконстрикторов. При гипертиреозе снижаются констрикторные и усиливаются дилаторные реакции артериальных сосудов. Наступающие изменения обусловлены, с одной стороны, уменьшением чувствительности ГМК сосудов к действию вазоконстрикторов, с другой – активацией спонтанного и рецептор-опосредованного высвобождения эндотелиального NO и, возможно, ЭГФ. Данные регуляторные сдвиги являются одним из механизмов реактивной гиперемии, которая характерна для гипертиреоза.

#### *Литература*

1. Klein I, Ojawa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // N.Engl.J. Med.-2001.-V.344.-P.501-509.
2. McAllister R.M, Grossenburg V.D, Delp M.D. et al. Effects of hypothyroidism on vascular contractile and relaxation responses //Am.J.Physiol.-1998- V.274.- P.E946-E953.
3. Kienle R.D., Bruyette D., Pion P.D. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system // Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.-1994.-Vol. 24, № 3.- P. 495-507.
4. Gunasekera RD, Kuriyama H. The influence of thyroid states upon responses of the rat aorta to catecholamines// Br.J.Pharmacol.-1990.-V.99,№3.-P.541-547.
5. Del Rio G, Zizzo G, Marrama P. et al. Alpha 2-adrenergic activity is normal in patients with thyroid disease //Clin.Endocrinol.-1994.-V.40.-P.235-239.